

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/30

C08G 65/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00800171.5

[43] 公开日 2001 年 5 月 9 日

[11] 公开号 CN 1294519A

[22] 申请日 2000.2.16 [21] 申请号 00800171.5

[30] 优先权

[32] 1999.2.18 [33] CH [31] 311/1999

[86] 国际申请 PCT/IB00/00167 2000.2.16

[87] 国际公布 WO00/48636 英 2000.8.24

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.17

[71] 申请人 英法马有限公司

地址 瑞士卢加诺

[72] 发明人 N·菲斯特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 周慧敏

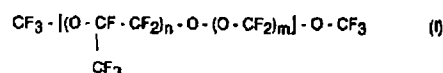
权利要求书 31 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 含有促进活性成分吸收活性的化合物的
药物组合物

[57] 摘要

一种新的药物组合物,除一种或多种活性成分外,它们含有 0.01—60% w/w 作为促进活性成分吸收的活性化合物的式 I 化合物,其中 n 和 m > 18 但 < 46,并且分子量为约 600—约 8000。

并且,这类组合物还含有 0.01—20% w/w 的磷脂酰胆碱。



ISSN 1008-4274

抗动脉硬化药、抗关节炎药和抗风湿药、抗菌素、抗胆碱能剂、抗痉挛药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止泻剂、利尿剂、抗雌激素剂、抗生素、抗青光眼药、抗促性腺激素剂、抗组胺剂、抗高脂蛋白血剂、抗甲状腺机能亢进剂、抗高血压剂、抗炎药、抗疟药、抗偏头痛药、止吐剂、抗肿瘤剂、抗帕金森氏病药、抗原生动物剂、止痒剂、治牛皮癣药、抗精神病药、退热剂、抗菌剂、解痉剂、抗血栓形成剂、镇咳剂、抗溃疡病药、抗病毒剂、解焦虑剂、支气管扩张剂、CA-阻断剂或调节剂、强心剂、刺激剂、减充血剂、利尿剂或酶。

8、权利要求 7 的应用，特征在于所述药物是三羟乙基芦丁和尼美舒利，以及

1) α -肾上腺素能激动剂，例如阿屈非尼、肾上腺酮、阿米福林、阿普尼定、布酰胺、可乐定、环戊并甲胺、地托咪定、双甲氧福林、肾上腺素异戊酯、麻黄碱、肾上腺素、苯氧唑啉、氯压胍、氯苯醋胺、羟苯丙胺、异波帕明、茛菪唑啉、甲异辛烯胺、美芬丁胺、间羟胺、盐酸甲氧胺、甲己胺、美替唑林、甲氧胺福林、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、去甲苯福林、异辛胺、去甲对羟福林、氧甲唑啉、盐酸去甲氧肾上腺素、盐酸苯丙醇胺、苯丙甲氨、Pholedrine、环己丙甲胺、假麻黄碱、Rilmenidine、脱氧肾上腺素、四氢萘唑啉、塞胺唑啉、萘胺唑啉、2-庚胺、麝草唑啉、酪胺和丁苄唑啉；

2) β -肾上腺素能激动剂，例如舒喘灵、间羟舒喘灵酯、双甲苯喘定、豚喘宁、克喘素、氯喘通、异波帕胺、双羟乙麻黄碱、多培沙明、麻黄碱、肾上腺素、乙基麻黄碱、乙基去甲肾上腺素、酚丙喘宁、福莫特罗、异丙喘宁、异波帕明、乙基异丙肾上腺素、异丙肾上腺素、马步特罗、异丙喘宁、喘咳宁、麻黄苯丙酮、吡布特罗、对羟苯心安、美喘清、胡椒喘定、利浦特罗、哌喘啉、利妥特灵、甲磺喘宁、terbuterol 和扎莫特罗；

3) α -肾上腺素能阻断剂，例如氨碘洛尔、阿罗洛尔、达哌拉唑、多沙唑啉、喜得镇、螺癸酮喘通、引哌拉明、柳胺苄心定、瑟米恩、哌唑啉、特拉唑啉、妥拉唑林、三甲氧唑啉和育亨宾；

4) β -肾上腺素能阻断剂，例如醋丁酰心安、心得舒、氨碘洛尔、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋心安、倍他索洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吲洛尔、布库洛尔、丁呋心安、丁呋心定、丁苄肼心安、氯甲苯心

说明书

含有促进活性成分吸收活性的化合物的药物组合物

5 本发明涉及药物组合物，涉及作为促进活性成分吸收的活性剂的化合物的应用并涉及特定的化合物(所有这些均依据权利要求 1、2、5、6 和 10 的概括部分)。

局部和透皮药物制剂(药物传递系统)中涉及活性成分的经皮吸收的问题是已知的，它还是专利的主题 ([1]经皮吸收：机理-方法学-药物传递，第 2 版，Bronaugh Maibach, MARCEL DEKKER INC.)。

10 在科学文献中报道的最值得注意的实例中，可提及癸基甲基亚砷在增强碘苷的经皮吸收中的促进活性 ([2] Touitou, E. (1988), 《国际药理学杂志》(Int. J. Pharm.), 43:1)。Stoughton 和 Sugibayashi 研究了月桂基氮杂环庚烷-2-酮(月桂氮卓酮，氮酮)在促进各种分子的吸收中的作用 ([3] Stoughton, R.B. (1982), Arch. Dermatol. 118:474 和 [4] Sugibayashi, K., Hosoya, K. Morimoto, Y., 和 Higuchi, W.I. (1985), J. Pharm. Pharmacol. 37:578)。

15 市场上销售的物质起初用于非药理学领域，随后证明它们对药理学工业也具有显著的重要性。其中，发现了通过用紫外光辐射活化的氧聚合六氟丙烯获得的全氟聚醚类化合物(PFPE) [5]，随后处理得到一种用于制备具有遮盖效果的化妆品 [7] 辅剂的化妆品产物 [6]。

发明概述

本发明包括 PFPE 在局部药物制剂和/或透皮制剂(药物传递系统)中促进药理活性成分吸收的应用，所述制剂含有至少一种促进吸收的活性成分的混合物。

25 这些化合物，如果包含于含有联合用药物或至少一种活性成分的药物制剂中，可调整活性化合物透过皮肤的能力，证明了这些化合物具有令人惊奇的和出人意料的促进活性成分渗透的能力。

30 本发明一方面包括将一定量的 PFPE 应用于传统的局部制剂，例如，但不限于：霜剂、乳液、软膏剂、洗剂、微乳、泡沫剂、凝胶剂、喷洒粉剂；及透皮制剂(药物传递系统)。

术语 PFPE 是指具有下列化学结构的分子量为 650 - 6250 的分子

结果:

渗透性的结果概括在下表中。

时间 (小时)	透过的尼美舒利微克数			
	A	B	C	D
0.5	0.15	0.16	0.59	0.83
1	0.27	0.39	0.59	1.21
2	0.35	0.72	0.97	1.70
4	0.86	1.14	1.24	1.91
6	1.15	1.54	2.21	2.38
8	1.54	2.24	3.21	3.73
24	3.53	6.00	9.71	9.86

结论:

- 5 该试验证实制剂 B、C、D 渗透皮肤的能力增高了；该渗透能力与增高的 PFPE 百分含量有关。

实施例 C

用如实施例 A 所述的 Franz 池，验证 8 小时后含抗炎药的局部制剂透过猪皮肤的吸收 (与另外还含有 3% PFPE 的制剂对照)。

局部制剂中含有的 活性成分	8 小时后透过的活性成分微克数	
	基础配方	基础配方 + 3% PFPE
酮洛芬	0.64	5.33
双氯芬酸钠	1.82	8.66
布洛芬	0.21	6.84
乙哌乙酸	0.53	9.93
吡罗昔康	1.19	7.94

10

本发明通过本说明书末尾的权利要求来描述。除一种或多种活性成分外，本发明的药物组合物含有 0.01 - 60%w/w 作为促进活性成分吸收的活性化合物的式 I 化合物，

二苯异丙环己胺、吡芬溴铵、丙哌利定、普鲁匹凡、丙吡咯吗啉、普
罗扎平、消旋非明、罗西维林、解痉醚、芪碘铵、舒托泊铵、替莫碘
铵、替喹溴铵、苯酰胺桂胺、曲匹布通、3-甲色酮、三叶草、曲美布
汀、N,N-三甲基-3,3-二苯基-丙胺、齐酸甲氧托品、曲司氯铵和珍托
溴铵;

69) 抗血栓形成药物, 例如阿那格雷、阿加曲班、西洛他唑、达
曲班、去纤苷、依诺肝素、Fraxiparine®、吲哚布芬、Lamoparan、
奥扎格雷、吡考他胺、普拉贝脉、替地肝素、噻氯匹定和三氟柳;

70) 镇咳药, 例如阿洛拉胺、阿米西酮、苯丙哌林、苯佐那酯、
比苯溴铵、溴仿、布他米酯、布替他酯、以二磺酸咳美芬、喷托维林、
氯苯达诺、氯丁替诺、氯哌啶、可待因、溴甲可待因、N-氧化可待因、
磷酸可待因、硫酸可待因、环沙酮、右甲吗南、双丁萘磺酸钠、双氢
可待因、醋氢可待酮、二甲吗喃、地美索酯、 α, α -二苯基-2-哌啶丙
醇、羟苯哌啶、羟甲吗啡、双苯哌丙酮、双丁萘磺乙酯、乙基吗啡、
胺酰苯吗啉、愈创哌啶、二氢可待因酮、异丙苯戊腈、左旋扑嗽芬、
吗啡双苯酮、那碎因、去甲美沙酮、那可汀、沃克拉丁、胺乙噁唑、
福尔可定、吡哌乙胺、哌哌氯嗪酯、二乙哌啶二酮、普诺地嗪盐酸盐、
消旋甲吗喃、他齐普酮盐酸盐、替培定和齐培丙醇;

71) 抗溃疡药物, 例如乙酰谷酰胺铝络合物、 ϵ -乙酰氨基己酸锌
盐、Acetoxone、阿巴前列素、盐酸苄奈酸酯、次枸橼酸铋、卡贝索
酮、西曲酸酯、西米替丁、恩前列素、环哌醋胺、法莫替丁、二甲肼
酸、合欢香叶酯、愈创蓝油烃、依索格拉定、米索前列醇、尼扎替丁、
奥美拉唑、奥诺前列素、 γ -谷维素、椒烯哌啶、哌仑西平、普劳诺托、
雷尼替丁、利奥前列素、罗沙前列醇、罗曲酸、罗沙替丁乙酸盐、索
法酮、螺佐吠酮、硫糖铝、替普瑞酮、曲莫前列素、三甲硫苯嗪、曲
昔匹特和甲磺苯咪啶;

72) 抗尿石药物, 例如乙酰氧肟酸、别嘌呤醇、柠檬酸钾和琥珀
酸亚胺;

73) 抗蛇毒药物, 例如黑寡妇蜘蛛毒抗毒血清;

74) 抗病毒药物, 包括:

嘌呤和嘧啶酮类, 例如阿昔洛韦、阿糖胞苷、双脱氧阿糖胞苷、
双脱氧胞苷、双脱氧肌苷、依度尿苷、氟尿苷、丙氧鸟苷、碘苷、异